γ 节律神经振荡：反映自闭症多感觉整合失调的一项重要生物指标*

贾 磊　徐玉帆　王 成　任 俊　汪 俊

(浙江师范大学教师教育学院心理系 金华 321004)

摘　要　多感觉整合是对不同感官信息进行选择、联系、统一乃至解释的加工过程，它需要神经系统不同功能区域的共同投入与相互协调，以实现多种感觉信息的时间捆绑以及全局性的预测编码。而 γ 神经振荡因具有反映神经皮层兴奋/抑制的平衡状况，实现多感官信息的时间同步，以及通过跨频耦合实现全局性预测编码的特点，在多感觉整合的加工过程中发挥着重要作用。相比正常个体，自闭症患者神经系统中的 GABA 中间神经元存在结构与功能异常，导致 γ 神经振荡紊乱，由此破坏了正常的时间同步以及预测编码加工，并最终引发多感觉整合失调。基于上述因果关联，未来研究可结合无创可逆性干预技术，以 γ 节律神经振荡为生物反馈指标，形成科学系统化的临床干预治疗方案。

关键词　多感觉整合；γ 神经振荡；自闭症谱系障碍

1 引言

多感觉整合(Multi-sensory Integration, 简称 MSI)亦称跨通道整合，是指个体在感知外界事物时将不同感官信息整合成为一个统一、连贯且有意义的客体或事件的过程(Ernst & Bülthoff, 2004; 袁祥勇, 黄希庭, 2011)。从生物适应的视角看，MSI 反映了中枢神经系统对视、听、触、嗅等不同感觉信息进行选择、联系、统一乃至解释的心理加工过程，因此它是有机体整合各感官刺激信息以形成统一感知的基础(Beker et al., 2018)。但从神经系统的生理构成看，由于人类的感觉中枢分布在大脑的不同皮质区域，因此不同感觉信息是通过何种联络机制被即时、动态地整合在一起，这也成为了当前 MSI 研究中的核心问题。在对此问题

收稿日期：2019-11-20

* 全国教育科学规划国家一般项目“多模态教育视角下自闭症儿童跨通道感觉统合障碍的神经机制及干预研究(BBA180083)”资助。

通讯作者：任俊, Email: drinren@163.com；汪俊, Email: jun.wang@zjnu.edu.cn

的实证探索中，前人选择了两种不同的研究路径。其一是结合动物实验与传统认知研究，探究正常 MSI 发生的生理心理基础，并寻找此加工过程所涉及的关键神经生理指标(Tallon-Baudry & Bertrand, 1999; Senkowski et al., 2008)。其二则是关注异常化的 MSI 过程，从病理角度反推 MSI 的发生机制。在后一种研究取向中，自闭症谱系障碍(Autism Spectrum Disorders, 简称 ASD)的多感觉整合失调及其异常化的 γ 节律神经振荡(以下简称 γ 振荡)表现特别引发了研究者的兴趣和关注，而这也为以上问题的研究解决提供了一条特殊的理论探索路径(钱浩悦 等, 2018; Beker et al., 2018; Rojas & Wilson, 2014)。

多感觉整合失调是 ASD 临床常见的共病之一，此障碍多见于成长发育期的 7~12 岁儿童；临床表现为患者面对多感官刺激时，中枢系统难以对关键信息进行有效整合，甚至出现感觉超敏或低敏(hyper- & hypo-sensitivity)等异常问题(Beker et al., 2018)。受技术手段制约，早期对 ASD 多感觉整合失调的行为研究未能取得关键突破。进入新世纪后，脑科学与认知神经科学发展迅速。受此影响，借助当代神经科学手段以寻找 ASD 多感觉整合失调背后的神经内表型，目前已成为该领域研究探索的重要方向。在此探索过程中，ASD 异常化的 γ 振荡作为神经活动的一种定量指标，它不仅与多感觉整合失调高度关联，并且带有显著的遗传特性，这使得其在近期研究中受到了特别关注(Rojas et al., 2008; Rojas & Wilson, 2014)。对此，本文将围绕近年来 ASD 个体 MSI 的研究发现，对 γ 振荡在 MSI 中的作用机制及相关理论进行回顾总结，并在此基础上分析它对 ASD 康复干预的应用价值。

2 γ 神经振荡产生的生理基础及其主要类型

2.1 γ 神经振荡产生的生理基础

γ 振荡是一种 30~100 Hz 频率范围内的低幅高频神经振荡活动，它广泛存在于大脑的不同皮质区域中，并与感知加工密切联系。因不同感知任务的影响，γ 振荡可在不同大脑区域被选择性地增强。但当个体处于深度睡眠和快速眼动睡眠时，因无须进行刺激感知加工，γ 振荡的能量强度则趋于减弱(Tallon-Baudry & Bertrand, 1999)。神经生理研究认为，γ 振荡形成自大脑皮质超粒层(supragranular layers)的谷氨酸能锥体细胞对于刺激信息做出的神经反应，并且该反应同时受到伽马氨基丁酸(Gamma-aminobutyric Acid, GABA)中间神经元的影响。当外界刺激触发锥体细胞活动时，α-氨基羟甲基恶唑丙酸(α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxa-zolep-propionate receptor, AMPAR)等兴奋性递质得到释放。受其影响，含有抑制性

GABA 递质的中间神经元也开始兴奋，此时它会通过缝隙连接和 GABA 突触形成抑制性的中间神经元网络并发放高频 γ 振荡活动。最终，形成自中间神经元网络的 γ 振荡也会反过来作用于锥体细胞，从而推动新一轮的 γ 振荡形成(王静 等, 2011)。在此过程中，不同皮质区域的 γ 振荡并非孤立地存在。有证据显示，丘脑的 γ 振荡和大脑皮层的 γ 振荡存在同步效应，证明丘脑与大脑皮层之间跨皮层的神经网络同样是 γ 振荡产生与维持的重要基础(王静 等, 2011; Steriade et al., 1996)。

2.2 γ 神经振荡的主要类型

由于能量峰值位于 40 Hz 的 γ 振荡发现较早且最为典型，因此 γ 振荡也被称为 40 Hz γ 神经振荡。但近年来的研究却发现 γ 振荡并非单一构成，其本身也存在不同类别，而且不同类别又与特定认知功能存在联系，因此有必要对其进行分类(王静 等, 2011; Rojas & Wilson, 2014; Tallon-Baudry & Bertrand, 1999)。为此，现有研究已根据 γ 振荡是否与诱发刺激存在锁时(time-locked)和锁相(phase-locked)关系，并参照分析提取方法上的差异(见表 1 及其注释)，将其主要划分为三类。

表 1 神经振荡频谱能量分析提取的不同方法及其衍生出的不同类型

频谱能量类型	刺激/反应的锁相情况	与锁相系数的相关性	提取分析方法
总频谱能量 (total)	非确定性的	根据锁相系数的大小来确定神经振荡是诱发型的还是引发型的	基于单个试次做频谱/时频分析后，再对所有试次进行平均；
诱发型 (evoked)	高锁相	正相关	先在时域对试次平均后进行频谱/时频分析；
引发型 (induced)	低锁相或非锁相	负相关	用总的神经振荡能量减去诱发性的神经振荡能量；
自发型 （spontaneous）	非确定性的	非确定性的	对连续记录的 EEG/MEG 数据进行分段后，基于每个分段进行频谱/时频分析，之后再做平均。

注：(1)刺激或任务加工所产生的神经振荡总频谱能量通常等于诱发型与引发型能量之和；因此引发型频谱能量的提取步骤通常是先计算总频谱能量，再用其减去诱发型。(2)现有研究将神经振荡频谱能量主要分为诱发型、引发型、自发型三类。其中刺激或任务加工所产生总频谱能量多数是非锁相的，因此部分研究也将其视作是引发型的。(3)与诱发型和引发型频谱能量不同，自发型频谱能量并非由刺激或任务所诱发，而是神经活动自发产生的。(4)锁相系数(Phase-locking factor, PLF)主要反映试次间的相干性或相位相干性。(5)本表译自 Rojas & Wilson(2014)文中的表 1，并结合 Tallon-Baudry 和 Bertrand(1999)的观点进行了补充修订。

第一类为诱发 γ (evoked γ)，也称锁相 γ。这种 γ 活动主要由自下而上的感觉信息所诱发，包括两种典型子类型。子类型一是 40 Hz 的瞬态诱发 γ (transient evoked γ)。它通常出现在刺激呈现后的 0~100 ms，对刺激出现自动产生反应，通常在 40 Hz 左右产生最大能量振幅，并与刺激出现呈精确锁时锁相关系。子类型二则是 40 Hz 的稳态诱发 γ (steady-state evoked γ)，它主要由具有周期性的视听感官刺激诱发，是固定刺激频率所引起的近似正弦的神经反应，可被解释为早期诱发节律成分的叠加。**第二类为非锁相的引发 γ (induced γ)**。这种非锁相 γ 活动由自上而下的认知加工所驱动，主要反映大脑结构内部间的动态同步加工。它多出现在高级认知或者复杂知觉任务下，通常在刺激呈现后 200~300 ms 内产生。相比诱发 γ，引发 γ 没有锁相特点，但它的出现具有较大的时空灵活性，其能量信号需要采用频谱或时频分析手段进行提取。当采用以上分析手段(如傅里叶转换)对进行单试次时频信号提取分析时，诱发 γ 会与引发 γ 的能量信号混杂在一起。若要分离二者以提取引发 γ 的能量信号，则须用总频谱能量(total power)去减去诱发 γ 能量。**第三类为自发 γ (spontaneous γ)**。相比前两类任务相关(task-related)的 γ 活动，自发 γ 是指在没有外界刺激或是无任务情境下自发产生的 γ 活动。这类 γ 活动分布在人脑多个皮质区域，并以静息态 EEG/MEG 测量到的 γ 活动最为典型(王静 等, 2011; Rojas & Wilson, 2014; Tallon-Baudry & Bertrand, 1999)。

3 ASD 多感觉整合失调与其 γ 神经振荡异常的深层关联

基于 γ 振荡产生的生理基础，前人研究已对其功能特性做了深入探讨。当前研究发现，γ 振荡在反映大脑神经皮层基础性的兴奋/抑制平衡状况，进行多感官信息的时间同步与特征捆绑，以及通过跨频耦合以实现全局性预测编码上发挥着关键作用。而上述机制通常又被视作是 MSI 发生的关键认知神经基础(Tallon-Baudry & Bertrand, 1999; Senkowski et al., 2008; Kessler et al., 2016)。有鉴于此，下文将详细阐述 γ 振荡与以上三种机制的内在关联，并在此基础上梳理 ASD 多感觉整合失调的各种理论解释。

3.1 γ 神经振荡异常反映 ASD 神经系统中间神经元的功能异变

3.1.1 γ 神经振荡反映 GABA 中间神经元的兴奋/抑制平衡状况

神经生理研究发现，位于大脑灰质皮层六层结构中第 2~3 层(超颗粒层)的中间神经元，它们释放的 GABA 递质在调节和平衡神经元兴奋和抑制上起关键作用。γ 振荡则起源于此，

它直接受 GABA 递质的影响，因而它被视作是反映 GABA 中间神经元兴奋/抑制平衡能力的重要指标(Kessler et al., 2016)。反过来，中间神经元 GABA 的浓度也被发现能够有效预测 γ 活动的能量大小以及与之有关的感知表现(Balz et al., 2016)。基于上述联系，**微功能柱理论**即认为 ASD 神经皮层微功能柱的结构和功能发育异常，是导致神经皮层兴奋/抑制机制失衡，并引发感知异常的重要原因(Casanova et al., 2002; Mckavanagh et al., 2015)。

所谓微功能柱(minicolumn)，是指神经皮层上一种纵向分布的微观神经结构，它是由多达 80~100 个神经元围绕 GABA 中间神经元所构成的纵向柱状结构。不同微功能柱之间也通过 GABA 中间神经元进行横向联络。微功能柱的神经活动一般运行在 40 Hz 左右的 γ 频段。经此纵向结构可将神经皮层的第 2 至第 6 层加以联络以达成神经信息的跨层传递。研究证实，微功能柱的结构功能发展受到先天遗传和后天环境的交互影响。当 GABA 中间神经元因遗传或环境因素影响而出现结构功能异常时，其对兴奋性神经活动的抑制功能会显著受损，此时微功能柱的兴奋/抑制平衡机制即遭破坏。而以此为基础的高级认知功能，也会随之出现异常(Casanova et al., 2002)。

3.1.2 γ 神经振荡异常与 ASD 的信噪比减少假说

截止目前，微功能柱理论仍被视为 ASD 异常 γ 振荡最为有效的微观病理解释；况且该理论的观点主张已在 ASD 人类患者和动物模型上得到了充分证明：(1)相较正常个体，ASD 个体在听觉初级皮层与联络区皮层(负责听觉与语言加工)、眶额皮层以及顶下小叶(负责心理理论加工)等多个功能脑区都存有微功能柱的发育异常，具体体现为微功能柱形态结构(尤其横向宽度)的异常改变。这从侧面说明，ASD 个体 GABA 中间神经元的兴奋/抑制失衡问题及其外在表现出的 γ 振荡异常是大范围且跨脑区的(Casanova et al., 2002; Mckavanagh et al., 2015)。(2)正常个体的自发静息 EEG 通常呈倒 U 型分布，即低频 δ 和高频 γ 的能量相对较低，而处于中频范围的 θ、α 和 β 的能量则相对较高。但 ASD 的静息 EEG 却呈现相反的 U 型分布，其自发 γ 频谱能量显著高于正常个体，显示 ASD 默认网络的兴奋/抑制平衡机制已遭破坏(Wang et al., 2013)。(3)采用丙戊酸(valproic acid)或是靶向基因敲除技术所建立的 ASD 动物模型也呈现 γ 振荡的抑制机能异常，再次印证了 ASD 的 GABA 功能紊乱的事实(Gogolla et al., 2009)。(4)更为重要的是，作为神经递质的 GABA 本身带有生物遗传性，亲代的 GABA 异常也会通过基因遗传给下一代。对 ASD 及其一级亲属的研究显示，ASD 患儿及其父母的

GABA 浓度与 γ 振荡活动(包括诱发和引发 γ)均明显异于正常对照组，证明 γ 振荡可作为 ASD 筛查和诊断的重要神经指标(Rojas et al., 2008, 2011; Rojas & Wilson, 2014)。

据此，Brown 等人(2005)围绕 ASD 神经皮层的兴奋/抑制失衡问题，在微功能柱理论基础上提出了解释 ASD 异常感知的**信噪比减少假说**(decreased signal-to-noise hypothesis)。该假设认为，ASD 中间神经元 GABA 机能失调所造成的 γ 振荡异常，实则反映了其大脑皮层普遍性的抑制功能失常。这种抑制功能失常会造成感知加工的神经编码过程出现过多噪音，显著降低了神经信号在加工过程中的信噪比，进而导致了包括感觉整合失调在内的一系列异常感知现象的出现(Brown et al., 2005)。根据这一假设，以 γ 振荡为神经反馈指标，通过感知训练恢复微功能柱的抑制机能并降低感知神经编码中的噪声，这可能是对 ASD 异常感知进行治疗干预的一种有效方案。目前此方案假设已得到了一定临床研究证据的支持，显示基于 γ 振荡的神经干预技术具有应用前景(Baruth et al., 2010; Casanova et al., 2014; Sokhadze et al., 2009)。

3.2 γ 神经振荡异常反映 ASD 多感觉整合时间同步与预测编码机制的异变

微功能柱理论与信噪比减少假说从 GABA 中间神经元的结构功能视角，描述了 ASD 多感觉整合失调产生的微观病理基础。但受限于此微观病理视角，这两种理论均未涉及 γ 振荡的神经编码特点，也未对 ASD 多感觉整合失调发生的关键机制做出具体描述。事实上，为了打通微观病理基础至异常感知发生的过程脉络，以便从加工机制层面梳理 ASD 多感觉整合失调与 γ 振荡异常间的内在联系，前人研究还重点关注了 γ 振荡所带有的时间同步特性，并且在此基础上提出了解释 ASD 多感觉整合失调的**时间绑定缺陷假说**(temporal binding deficit hypothesis; Brock et al., 2002)和**预测编码缺陷假说**(predictive coding deficit hypothesis; Chan et al., 2016)。

3.2.1 γ 神经振荡的时间同步特性及其在 MSI 中的重要作用

相较其它频段的神经振荡，高频 γ 振荡最重要的一项认知功能在于其精度极高的时间同步(temporal synchronization)特性。根据时间捆绑理论(Temporal Binding Theory; Engel & Singer, 2001)，由于感觉中枢分布在不同脑区，大脑在对客体进行感知时，表征同一客体或事件的神经元集群会以 γ 振荡为基础，以其毫秒级的时间精度来同步动作电位，凭借此种方式来实现对感觉特征集的选择、捆绑等表征编码加工。这种时间同步(或时间捆绑)机制具有选择标

记的功能，它能将表征同一客体或事件的神经元集群从其他神经元集群中区分出来，使得多种神经元集群能够在同一神经网络中同时激活且彼此区分。因此，γ 振荡的这种时间同步机制也被认为是实现知觉特征捆绑乃至多感觉整合的重要生理基础(陈彩琦 等, 2003; Engel & Singer, 2001)。

时间捆绑理论对 γ 振荡时间同步性的解释得到了神经生理学证据的支持，尤其是有关动物和人类感觉初级皮层和次级皮层神经编码机制的研究确认了 γ 振荡在特征捆绑和客体知觉上的特殊作用(Engel & Singer, 2001; Senkowski et al., 2008)。现有研究发现，感知任务下的 γ 振荡通常带有两阶段加工特点。其中，锁时锁相的瞬态诱发 γ 可能反映了早期的注意选择加工，或者是感觉初级和次级皮层在对于刺激输入信息的特征编码加工。而后出现的非锁相的引发 γ 则突显了知觉阶段的时间同步化加工，它对刺激的知觉封闭性和特征一致性敏感，并与特征捆绑联系密切(Tallon-Baudry & Bertrand, 1999)。以反映视觉单感觉道特征整合的 Mooney 错觉面孔和 Kanizsa 错觉图形为例，正常个体在感知上述格式塔图形时会先后产生诱发和引发两种 γ 振荡。但视知觉整体性受损的精神分裂症和 ASD 个体却被发现在引发 γ 上出现能量显著衰减或直接消失的异常状况，说明这两类患者存在对视觉信息的时间捆绑和知觉整合异常(Brock, Brown, Boucher, & Rippon, 2002)。而作为更高层级的知觉整合加工，MSI 的发生同样依赖于具有时间同步特性的 γ 振荡，并且其加工过程不仅伴有引发 γ 的能量变化，甚至也会存在诱发 γ 的能量变化。关键证据即来自 MSI 任务所特有的多感觉冗余目标效应和跨感觉道的错觉效应。

γ 振荡与多感觉冗余目标效应：MSI 的重要特点之一在于它能有效整合来自不同感觉道的刺激信息，减少知觉噪声并增强个体对知觉对象的感知辨别能力。这种多感觉任务促进现象则被称为**多感觉冗余目标效应**(multisensory redundant target effect)。实验室条件下，该效应体现为正常个体对于同时或继时呈现的多感觉刺激(冗余目标)的判断相较单一感觉道刺激，反应更快且判断更准确(Gondan et al., 2004)。Senkowski 等人(2007)曾比较了视听同步刺激相较单听觉或单视觉刺激的感知过程差异。他们发现，被试对视听同步刺激的判断显著优于单听觉或单视觉刺激，出现典型的冗余目标效应。反映在 EEG 上，相比单感觉道刺激，视听同步刺激在 30~80 ms 和 60~120 ms 分别于额区和枕区诱发了显著的诱发 γ 振荡。此研究表明，视听整合所形成的冗余目标效应，它与早期感觉编码阶段诱发 γ 所反映的时间同步加工有关。鉴于这种诱发 γ 的时间同步效应从未出现在以往的单通道特征整合任务中，因此 MSI 的时间同步化机制很可能要比单感觉道的特征整合更为复杂。而在另一项研究中，

Senkowski 等人(Senkowski et al., 2009)还检验了视听整合与引发 γ 的关联。该研究将视听刺激以 1400 ms 的刺激时间间隔(stimulus onset asynchrony)继时呈现，并要求被试判断后出现的听觉刺激与先出现的视觉刺激是否相符。实验结果发现，相比视听不一致条件，视听一致条件在听觉刺激的工作记忆加工阶段诱发了明显的引发 γ 活动。这说明视听信号即便不同步，但若要知觉整合二者，则仍须依靠引发 γ 所代表的时间同步机制。

γ 振荡与跨感觉道错觉效应：MSI 并非都是感觉信息的有效融合，有时自动发生的 MSI 也会带来跨感觉道信息的相互干扰。这类现象的典型代表就是**跨感觉道的错觉效应**，例如 McGurk 错觉、声音诱发的闪光错觉，以及视触橡胶手错觉等(李涛涛 等, 2018; 钱浩悦 等, 2018; Bebko et al., 2014)。以 McGurk 错觉为例，当语音刺激/ba/的听觉发音和另一语音刺激/ga/的唇动视觉同时呈现时，正常个体会产生视听交互融合的语音感知/da/。在此现象中，虽然语音感知是在听觉基础上进行的，但视觉信息仍干扰并改变了听觉语音的感知能力(Bebko et al., 2014)。再如声音诱发的闪光错觉效应(sound-induced flash illusion)，该现象是由听觉信息干扰视觉通道所诱发的错觉，体现为当一个视觉闪光呈现在间隔为 60~100 ms 的两个短促声音刺激中间时，正常个体会倾向于报告两个闪光出现(Balz et al., 2016)。相比前两种错觉，橡胶手错觉(rubber hand illusion)则更多体现了视触通道无意识的相互影响。该任务要求被试将手放在黑箱中，与此同时向其视觉呈现与真手相似的橡胶手。此时被试对于自身手指触觉的真实感知会受到来自橡胶手视觉线索的干扰，形成错觉感知(Kanayama et al., 2007)。既有研究却发现，上述跨感觉道的错觉效应的产生过程都与 γ 振荡有着紧密关联(Balz et al., 2016; Kaiser et al., 2004; Kanayama et al., 2007)。其中尤为典型的是 Balz 等人(2016)关于声音诱发闪光错觉的研究。他们发现人类听觉中枢颞上回 GABA 的浓度大小可以有效预测实验过程中 γ 振荡的能量变化以及错觉感知的发生。这一发现不但印证了时间捆绑理论的观点，证明 γ 振荡与 MSI 确有因果关联，而且有效揭示了二者因果关联的深刻机制，说明神经皮层的中间神经元极可能是通过其 GABA 递质的浓度来影响和调制 γ 振荡的时间同步特性，进而干扰了跨感觉道错觉效应的产生(Balz et al., 2016)。

3.2.2 γ 振荡异常导致 ASD 时间同步和预测编码机制的破坏

相比正常个体，多感觉冗余目标效应和跨感觉道的错觉效应的减弱乃至消失是 ASD 多感觉整合失调的典型体现。Brandwein 等人(2015)曾使用视听刺激，以不同呈现方式，比较了正常个体和 ASD 个体的视听整合。该实验要求被试在三种视听呈现(单听觉、单视觉和视

听同步)方式下完成视觉红圈和听觉纯音刺激的辨别任务。实验结果发现，正常个体对多感官刺激的反应时间更快，出现冗余目标效应，但 ASD 个体则未出现类似效应(Brandwein et al., 2015)。与此结论类似的是，ASD 个体也较少出现诸如 McGurk 错觉、声音诱发的闪光错觉等跨感觉道错觉效应(Stevenson et al., 2014)。

考虑到 ASD 个体普遍存在的 γ 振荡异常，因此**时间绑定缺陷假说**(Brock et al., 2002)指出，ASD 个体在感知加工中出现的时间同步异常是造成多感觉整合失调的根本原因。反映在 MSI 的关键过程机制上，γ 振荡异常所产生的时间同步缺陷不但会使得 ASD 出现单感觉道和跨感觉道的特征捆绑困难，引发 MSI 时间窗与时间再校准能力的畸变；而且会干扰刺激正常的时间/时序知觉，进一步破坏感知过程中预测编码机制，造成 ASD 的预测编码能力缺陷(Baum et al., 2015; Beker et al., 2018; Chan et al., 2016)。正因如此，有研究者又在时间绑定缺陷假说的基础上，围绕 ASD 异化的感知时间窗与时间再校准能力，提出了解释 ASD 个体多感觉失调的**预测编码缺陷假说**(Chan et al., 2016)。

ASD 异化的感知时间窗与时间再校准能力：时间窗与时间再校准能力是一对存在联系却又彼此不同的概念，二者均反映了 MSI 的时间同步特性。所谓时间窗(Temporal Binding Window, TBW)，指个体将不同步的多个感官刺激整合为某个意义事件时，上述刺激间所真实存在的时间间隔。TBW 实际反映了人脑对刺激整合时间间隔的知觉敏感性。TBW 越宽，说明个体对刺激时间差的知觉敏感性下降，其时序知觉就越差，整合多感官刺激的能力也就越弱(李涛涛 等, 2018; Zhou et al., 2018)。与之相比，时间再校准(Temporal Recalibration)能力则是大脑对刺激的时序关系进行主动再适应的体现。当刺激不同步时，个体可主动通过调节刺激时间关系向延迟方向偏移，将其整合为一个整体事件。这种时间校准能力的强弱通常用主观同时点(Point of Subjective Simultaneity, PSS)的偏移进行衡量。其中 PSS 是指主观上认为两个刺激同时出现，但实际彼此间真实存在的时间间隔。PSS 偏移越大，说明时间再校准能力就越强(李涛涛 等, 2018; Noel et al., 2017)。但既有研究却发现，ASD 的 TBW 相较正常个体显著更宽，但 PSS 偏移却显著较小。依照时间绑定缺陷假说，此发现与 ASD 异常化的 γ 振荡相互印证，证明了 ASD 在 MSI 的时间同步性辨别能力上存在明显缺陷(李涛涛 等, 2018; Foss-Feig et al., 2010; Noel et al., 2017; Zhou et al., 2018)。

ASD 异化的感知预测编码能力：感知预测编码(predictive coding)能力是建立在“感知即推理”或是“感知即假设”基础上的一种感知加工模式或是能力倾向。它指神经系统在感知信息时，会根据当前的刺激输入并结合已有经验形成若干先验假设，再利用此假设对即将出

现的刺激输入进行预测和验证的能力。这一观点最初来自解释神经系统加工模式的**贝叶斯模型**(Bayesian model; Pellicano & Burr, 2012)，之后又为**预测编码假说**(Chan et al., 2016; Van de Cruys et al., 2014)所继承和发展，用以解释 ASD 的感知与社交异常问题。依据预测编码假说，MSI 的认知过程应该包括多感觉信息同时输入、与内部表征匹配，以及做出辨别反应三个过程阶段。期间大脑的预测编码加工会根据当前刺激输入和已有学习经验不断形成后馈(feed-forward)假设，并与前馈(feed-back)刺激输入进行匹配验证。在此过程中，感知的预期错误会因前馈和后馈间的协作匹配而得到连续修正(Van de Cruys et al., 2014)。而这种持续进行的前馈与后馈匹配加工，恰好能够有效解释学习经验乃至期望信念等自上而下因素对于 MSI 加工的驱动和引导作用。根据此假说观点，个体对输入刺激正确时间和时序关系的感知是其开展预测编码的基础。良好的时间/时序知觉可以确保个体在复杂刺激环境下能够有效利用时间和时序线索，基于前馈刺激输入和后馈预期假设的匹配验证，实现对多感觉刺激的整合加工。但对 ASD 个体来说，由于存在 GABA 和 γ 振荡异常所导致的神经皮层兴奋/抑制失衡问题，加之时间同步机制异常，因此其预测编码加工也会严重受阻，使得多感觉整合愈发困难(Chan et al., 2016; Van de Cruys et al., 2014)。

ASD 的预测编码缺陷假说提出相对较晚，并且它对 ASD 感觉统合异常的解释仍以 γ 振荡的时间同步特性为重要前提。但相较以往理论假说，它仍然握有三点优势。首先，时间捆绑缺陷假说仅能从自下而上的前馈加工视角解释 ASD 的时间/时序知觉缺陷；而预测编码理论却能弥补这一不足，并对 ASD 时间/时序知觉缺陷中的自上而下加工做出有效解释。其次，它继承了贝叶斯模型的优点，可以解释 ASD 的感知加工为何会倾向于忽略先前经验而过度依赖当前感觉输入(注：此为 ASD 兴趣狭窄与刻板行为产生的重要原因)，并且还能解释为何不同感觉线索难以在加工过程中相互支撑以改善感知加工效率。最后，这一假设同样得到来自 GABA 和 γ 振荡研究的支持。特别是近年来关于 γ 振荡对预期错误与记忆匹配敏感的发现，使得该理论在 ASD 异常感知研究中愈发得以重视(Arnal & Giraud, 2012; Lawson et al., 2014)。

3.3 γ 神经振荡异常反映 ASD 多感觉整合神经功能网络的异变

3.3.1 MSI 神经编码中的跨频率耦合机制

时间捆绑理论和预测编码假说虽可以解释 MSI 发生所依赖的时间同步和预测编码机制，但感觉中枢分布在大脑不同皮质区域，二者仍不足以有效说明神经系统如何能在多感觉刺激

输入的基础上进行跨区域、全局性的时间同步和预测编码。具体来说，γ 振荡的时间捆绑特性可以使其在联系初级感觉皮层和次级感觉皮层，以实现同一感觉通道内的、低层级的特征整合中起重要作用。但作为高频低幅的神经振荡，γ 振荡能量会随着传输距离的增加而大幅减弱，其作用范围主要限于局部、短距离的时间捆绑，但却难以解释大范围或长距离的跨脑区信息联络，比如运动(表征在顶叶)和颜色(表征在腹侧枕叶)的高层级特征绑定问题(Hagiwara et al., 2010; Zhang et al., 2019)。况且，位于额叶的执行控制系统通常被视作是预测编码后馈加工的关键中枢，但它距离各感觉中枢仍相对较远。因此，如何解释神经系统长距离、全局性的时间同步和预测编码，这一问题成为破解 MSI 多层级、全局性加工特性的关键。对此问题，近年来有关跨频率耦合(Cross-frequency Coupling, CFC)，特别是采用相位波幅耦合(Phase-amplitude Coupling, PAC)分析技术的研究给出了最新解答(Canolty et al., 2006; Khan et al., 2013)。

EEG/MEG 研究中的 CFC 技术是计算和反映不同神经频率信号之间耦合或相位同步情况的重要方法，且该方法多用在对不同脑区神经功能连接的建模分析中。PAC 分析则是 CFC 方法的典型代表，它是显示某一脑区的低频振荡(如 θ 和 α 频段)是否会调制影响相同或不同脑区高频振荡(通常 β 和 γ 频段)波幅的重要指标(武侠 等, 2018)。基于 PAC 分析技术，近期研究发现高频 γ 振荡与低频 θ 和 α 振荡在神经编码过程中并非孤立存在，它们间的跨频耦合恰好是实现不同层级神经功能连接，整合前馈和后馈加工，实现全局性预测编码的关键所在(Canolty et al., 2006; Khan et al., 2013)。

一般来说，以 γ 振荡为代表的高频神经活动频率快、周期短，因而时间精度高；但它能量削弱快，作用距离短，不适合远距离的神经信号传递。而 θ 和 α 等低频神经活动的特点刚好相反，它们主导远距离、全局性的神经信号传递，并广泛存在于跨系统、自上而下的认知加工中(Wang et al., 2013; Zhang et al., 2019)。有鉴于此，神经耦合假说提出，人脑则可以凭借高频与低频神经振荡间的跨频耦合，在神经编码中充分利用二者各自的加工传递优势。具体而言，低频的 θ 和 α 振荡可通过 PAC 方式，改变自身相位，进而远距离、高效地调节高频 γ 活动(Simon & Wallace, 2016)。这一耦合机制目前也被认为是 MSI 实现远距离预测编码并完成跨感觉道特征整合的关键所在(Simon & Wallace, 2016; Kessler et al., 2016)。

凭借这种 PAC 机制，人脑可以实现从感觉输入的丘脑和脑岛，到感觉皮层和额区执行控制系统的 MSI 多层级调节。其中，丘脑是视听信息抵达大脑皮层(初级感觉皮层)前的中转站，它不仅是不同感觉道信息输入与初步整合的重要节点，也是产生、维持、调控大脑皮层

神经振荡，实现不同功能区域进行远距离功能连接的关键中枢(Liu et al., 2012)。而脑岛则负责接受内脏和皮肤感受器的信号，在躯体感知(包括触觉)、注意和情绪加工中都有重要作用(Di Martino et al., 2009; Uddin & Menon, 2009)。以丘脑为例，当前研究基于对颅内丘脑EEG/MEG 的 PAC 分析，认为在低层级的感觉整合层面，丘脑可以通过对低频(θ 和 α)神经活动的相位调节机制来驱动和调控皮层上高频(β 和 γ)神经振荡的波幅，实现对感觉输入的调控与整合。而在更高层级的感觉整合层面，丘脑则受到额叶执行控制系统的调控影响；而后者同样主要依靠低频神经振荡来对前者进行自上而下地认知控制。借助 PAC 这类跨频耦合机制，额叶执行控制系统即可与感知功能脑区取得联系，最终实现全局性的时间同步和预测编码(Malekmohammadi et al., 2014; Simon & Wallace, 2016)。

3.3.2 ASD 异常脑结构功能网络对其 MSI 的负面影响

依据神经耦合假说，高频与低频振荡的正常耦合必须建立在结构功能健全的神经系统基础之上。但作为神经发育性疾病，ASD 神经系统的结构功能通常会存在严重问题。异常的脑结构功能网络不利于神经系统跨频耦合的实现，它会阻碍时间同步和预测编码，并破坏正常的 MSI 加工(Simon & Wallace, 2016; Kessler et al., 2016)。脑成像研究发现，人类 ASD 个体中普遍存在丘脑结构发育问题，其皮层厚度不仅较正常个体明显更薄，而且它与大脑其它区域的功能连接也存在异常(Schuetze et al., 2016; Tamura et al., 2010)。类似的，脑岛的结构功能发育异常也是 ASD 所普遍存在的问题(Di Martino et al., 2009; Uddin & Menon, 2009)。所以，丘脑与脑岛结构功能的病变也被视作是阻断 MSI 的神经跨频耦合，引发 MSI 多层级整合调节障碍，造成 ASD 多感觉整合失调的重要原因(Simon & Wallace, 2016)。

上述假说目前已得到 ASD 动物模型及人类脑成像研究的证实。例如，近期 Gogolla 等人(2014)利用 ASD 老鼠模型检验了脑岛 GABA 中间神经元异常放电(即 γ 神经振荡产生的神经电生理来源)与多感觉失调的内在关联。相比传统认知研究，动物实验模型的优势在于它可以搭建微观生理基础与外在行为异常之间的直接因果联系。该实验发现，ASD 老鼠在视触同步刺激的感知过程中表现出明显的多感觉整合失调问题，并且同时伴随有脑岛 GABA 中间神经元的异常放电活动(Gogolla et al., 2014)。此研究的重要意义在于，它不仅证明了脑岛在 MSI 多层级调节中的重要作用，而且将 γ 振荡的形成机制、GABA 中间神经元的兴奋/抑制失调假说，与 ASD 个体 MSI 神经网络的结构功能异常有机联系在了一起。

而在另一项研究，Jochaut 等人(2015)结合 EEG 与 fMRI 技术，对 ASD 人类患者的视听整合失调背后的神经振荡 PAC 机制进行了研究。该研究的 fMRI 结果发现，在对视频材料(两人对话视频)的视听感知中，ASD 个体相较正常控制组个体在视觉皮层上有更强的皮层激活，但在听觉皮层上激活明显下降。而在 EEG 上，ASD 个体相较正常控制组在听觉皮层和脑岛上却出现了更强的 γ 振荡；并且 ASD 个体在高频 γ 和低频 θ 的跨频 PAC 上也显著不同于常人。因此，Jochaut 等人(2015)的研究结果有力地证明了 γ 与 θ 节律的异常跨频耦合是导致 ASD 整合视听出现障碍的重要原因，并且说明脑岛确实是 MSI 加工中进行跨频耦合以实现多感觉信息交互影响的关键中枢。所以综合这两项研究，结合前文论述可以发现，ASD 多感觉失调问题的根源实际是整个脑部神经系统的发育异常，涉及到了从微观神经元到宏观脑网络的一系列结构功能的病变。而 γ 神经振荡恰巧是沟通微观和宏观病理机制，有效解释 ASD 异常感知的重要纽带。

4 ASD 的 γ 神经振荡假说：对已有理论的整合与发展

以往研究在对 ASD 多感觉整合失调进行解释时存有多种理论假说，这些假说包括：①早期强调 ASD 中枢统合能力显著下降的**弱中央统合假说**(Weak Central Coherence hypothesis, WCC; Hoy et al., 2004)，②强调 ASD 时间绑定和时间再校准缺陷的**时间捆绑缺陷假说**(Brock et al., 2002)，③强调由于 ASD 神经系统兴奋/抑制失调而导致编码噪音大、信噪比降低而导致整合失调的**信噪比减少假说**(Brown et al., 2005)，④强调 ASD 因忽略先前经验而过度依赖当前感觉信息，使得时间再校准失败的**贝叶斯模型**(Pellicano & Burr, 2012)，以及⑤强调不同感觉线索在加工过程中相互支撑以促进感知加工效率的**预测编码假说**(Chan et al., 2016)。虽然以上假说对 ASD 多感觉整合失调解释的出发点不同，但在神经加工过程层面，对上述理论的整合仍可归纳出两点共识：**首先，**从神经系统的功能连接角度看，引发 ASD 中央统合能力下降，使其忽略先前经验，过度依赖感觉信息并造成预测编码能力下降的关键因素是 ASD 神经系统长距离、全局性神经功能连接的减弱。这种缺陷形成于 ASD 异常的脑发育过程，它使得负责刺激输入的前馈通路，与负责经验、预期以及认知控制的后馈通路之间的联系协作被破坏，使得后者难以在知觉加工中发挥自上而下的信息整合与预测编码功能。作为证据，已有的脑成像研究显示，ASD 的脑结构功能存在异常，尤其体现为沟通联系额区的长距离、全局性神经功能连接不足(Weinstein et al., 2011)；但感知脑区局域性的功能连接则

既有可能会过度，也可能会不足(Courchesne & Pierce, 2005; Kessler et al., 2016)。反映在EEG/MEG 测量上，这种长距离、全局性神经功能连接的减弱则突出体现为反映前馈加工的高频γ振荡与反映后馈加工的低频θ和α振荡间的跨频耦合异常(Khan et al., 2013; Michalareas et al., 2016)。**其次，**多感觉整合发生的重要前提在于个体能够对跨感觉道信息形成精确化的时间感知与时间绑定；以此为基础的时序辨别能力，对时间延迟进行补偿调整的时间再校准能力，以及经验学习引导下的预测编码能力，才会在多感觉整合中发挥其关键作用。而从现有的神经振荡证据看，大脑灰质皮层局域性的时间同步主要由高频γ振荡负责，而全局性的时间同步乃至自上而下的时间感知则被发现与低频α振荡紧密联系(Engel & Singer, 2001)。但对 ASD 个体而言，由于其微功能柱的γ振荡异常会引发神经皮层兴奋与抑制间的失衡，使其在加工处理感觉输入信息时因噪音增大且信噪比减少而出现感知困难；加之γ振荡与低频α振荡在丘脑、脑岛等整合中枢的跨频耦合也会因此出现异常；上述因素共同作用，破坏了 ASD 的时间同步和预测编码机制，最终导致了包括多感觉整合失调在内的感知异常出现(Chan et al., 2016)。

基于上述认识，Kessler 等人(2016)近期提出了一个较为新颖的神经振荡加工模型，旨在从前馈和后馈两条神经加工通路功能失调的视角整合既有理论，尝试阐述包括多感觉整合失调在内的 ASD 感知异常。具体而言，该模型从神经皮层的预测编码、局部功能连接和全局功能连接三个水平分析感知加工，以此来解释 ASD 的感知异常。**首先，在基础性的神经编码层面，**该模型借鉴吸收了预测编码假说、时间绑定缺陷假说、信噪比减少假说有关神经振荡编码的主要观点，并融合了 Arnal 和 Giraud(2012)提出的低频神经振荡主导感知预测编码的观点。该模型认为，相对低频段的神经振荡(包括δ、θ、α和β频段)主要负责对时间和对象信息的自上而下的预测编码。这类低频振荡由于具有全局性、长距离的信息沟通优势，并且与注意和认知控制有关，因此在反映全局性功能连接的后馈通道上占有主导作用。相比，高频γ振荡则具有时间同步和特征绑定的优势，加之它参与感知信息的记忆匹配，并对感觉编码中的预测错误和干扰噪音敏感，因此主导自下而上刺激输入的前馈通路。**其次，在介观的局部功能连接层面，**高频与低频神经振荡并非完全独立。实际上，短距离、初步化的感知信息整合需要借助二者间的跨频段耦合(如 PAC 机制)来实现时间同步。在此加工过程中，不管是低频振荡或高频振荡中的哪一方出现异常，整个局部神经网络的功能均会出现障碍，并会进一步影响全局性的神经功能网络。**最后，在神经系统宏观的全局功能连接层面，**MSI 这类高级知觉加工的实现必须建立在全局性、跨神经系统间的相互协作基础上。在此过程中，

进入前馈通路的感觉信息本身可能带有一定噪音和预测错误，而后者可能会通过 γ 振荡主导的前馈通路进行传播和扩散。为了克服噪音和预测错误影响，进行初步整合后的感觉信息必须得到已有记忆经验的支持，才能在更高层面得到知觉识别并进行深层次加工。为此，自上而下的后馈通道将通过主动性的预测编码、注意选择以及记忆匹配，发现并调整前馈通路中的模糊与错误信息，最终实现经验预期影响下的知觉整合。所以综上所述可知，前馈和后馈两条神经通路在微观神经编码以及宏观神经功能网络上的有效协作可以视作是 MSI 等高级感知加工发生的认知神经基础。

对于健康个体而言，得益于健康的脑功能网络和正常的神经振荡机制，其前馈通路与后馈通路在局部和全局网络层面始终保持着有效协作。这样既保证了正常的刺激输入加工，同时也实现了常态而有效的预测编码，使得 MSI 的知觉加工过程实现了内源和外源、自上而下和自下而上等多种加工间的平衡与协调。但对 ASD 个体而言，由于他们神经皮层微功能柱结构的兴奋/抑制平衡功能存有显著异常，影响了高频 γ 振荡及其与低频神经振荡的耦合，破坏了局部乃至全局神经网络的功能连接，最终引发了前馈和后馈通路的加工紊乱。此时，若 ASD 个体前馈刺激输入加工强而后馈预测编码能力弱，由于感觉输入的信噪比降低，干扰噪声和错误信息的增多将使得感觉输入中的前馈 γ 振荡能量变得过于强烈，进而引发它与低频振荡在局部功能网络中的耦合异常，并使其在无法得到有效后馈支持的情况下引发全局性的感觉整合失调，最终形成感觉超敏。反之，若 ASD 个体的前馈刺激输入和后馈预测编码都比较弱，此时 γ 振荡和低频振荡都会因彼此能量太弱而无法形成有效耦合，使得全局性的感觉整合无法得以实现，最终表现为感觉低敏(Kessler et al., 2016)。

根据这一模型，ASD 个体的多感觉整合失调，不管其外在行为表现是感觉超敏还是感觉低敏，其深层产生机制均和神经皮层微功能柱中的 GABA 递质和 γ 振荡异常有关。其中，基于 γ 振荡认知特性的前馈通路假说可以整合既有的时间绑定缺陷假说、信噪比减少假说，并可对 ASD 异化的整合时间窗与受损的时间再校准能力做出有效解释。至于 ASD 为何会忽略先前经验而过度依赖当前感觉信息，并且表现出预测编码能力缺失和中央统合能力异常，以上缺陷则可以通过异常的后馈通路以及失衡的前馈与后馈联系加以解释，从而实现对预测编码假说、贝叶斯模型，以及弱中央统合假说的理论整合。需要特别注意的是，这一神经加工模型虽然充分汲取了以往理论假设的优点，但它本身暂时没有提供崭新而强有力的研究证据，因此该模型仍亟待新的实证研究对其加以检验(Kessler et al., 2016)。

5 小结与展望

5.1 γ 神经振荡假说在解释 ASD 多感觉整合失调上的优势和局限

综上所述，神经系统中间神经元 GABA 机能失调所导致的 γ 振荡已经被证明为 ASD 的重要神经内表型(陈楚侨, 杨斌让, 王亚, 2008; Rojas & Wilson, 2014)。这种神经内表型介于 ASD 的基因型和表现型之间，具有遗传特性。相比前人理论，ASD 的 γ 神经振荡假说能够整合既有的理论观点，解释包括 ASD 多感觉整合失调在内的一系列感知异常问题；此外它还可以在一定程度上解释为何 ASD 患儿的癫痫患病率显著偏高(Cellot & Cherubini, 2014)，以及社会知觉为何存在异常的问题(Kessler et al., 2016)。

但是，ASD 的 γ 神经振荡假说并非毫无缺陷。以往神经振荡研究在解释 MSI 的特征捆绑问题时，研究者几乎首先会想到 γ 振荡的时间同步和特征捆绑特性。但这种解释目前已被证明存有一定局限和风险。**首先**，γ 振荡并非仅仅与时间同步和特征捆绑有关。事实上，由于 GABA 中间神经元的功能较为复杂，γ 振荡除了与 MSI 的时间同步和特征捆绑有关外，它本身还参与了刺激的注意选择、记忆匹配、感觉运动整合等其它认知加工过程，而上述认知成分很多都参与了 MSI 的感觉整合过程(Arnal & Giraud, 2012)。但目前 γ 神经振荡假说对于 MSI 机制的梳理及对 ASD 多感觉整合失调问题的解释并未深入到以上精细化的加工过程层面。**其次**，近期 Zhang 等人(2019)的研究证明，除了 γ 振荡外，α 神经振荡也被发现可以直接反映特征捆绑。对此 Zhang 等人解释认为，γ 振荡的特征捆绑主要发生在局部化的前馈加工层面，而远距离全局性的特征捆绑则应该由低频的 α 振荡负责。这一解释与 Kessler 等人(2016)的模型观点类似，说明 γ 振荡可能只在 MSI 感觉整合的较低层级起主导作用；而在高层级整合层面，它的作用很可能不及低频振荡，或是其作用效果有赖于它和低频振荡的耦合关系。所以从加工机制层面看，γ 振荡异常虽然与多感觉整合失调高度关联，但它很可能只是反映多感觉整合失调的重要神经指标之一。这就意味着，运用这一指标需要谨慎——对 ASD 个体 γ 神经振荡异常的干预应该能够改善 MSI 的行为表现，但并不意味着一定会彻底解决 ASD 的多感觉整合失调问题。

5.2 γ 神经振荡假说在 ASD 的临床诊断以及异常感知干预中的应用前景

尽管还存在一定的理论局限，γ 神经振荡假说在 ASD 的临床筛查诊断和感知障碍的康复干预中仍有较大应用价值。受此理论影响，目前临床研究已开始对 ASD 的异常 γ 振荡尝试加以干预。对此，以下研究方向则值得研究者在未来研究中加以思考和关注。

5.2.1 结合行为指标以形成幼儿 ASD 风险预警和早期筛查的定量模型与综合诊断系统

截止目前，临床医学与临床心理学对幼儿阶段 ASD 患病的风险预警与早期筛查依然以传统行为观测为主。虽然临床行为指标具有可观测性强、易操作量化的优势，但考虑到幼儿心理与行为发展的年龄特殊性，若仅仅依靠行为观测指标，仍会给 ASD 的早期筛查和诊断带来较大不确定性。相比之下，作为神经内表型的 γ 振荡，它更接近于 ASD 发生的神经生物学基础，因而在此疾病的早期筛查、诊断乃至干预层面有着更广阔的应用前景(陈楚侨 等，2008; Rojas & Wilson, 2014)。所以，围绕 GABA 机能紊乱导致的 γ 振荡异常，将定量脑电测量与传统行为观测结合起来，可作为幼儿阶段 ASD 风险预警与早期筛查研究开展的重要方向。为此，当前研究的一项重要工作就是建立起正常儿童与 ASD 患儿跨年龄发展的定量脑电常模(Wang et al., 2013)。在此过程中，反映默认网络工作状况的自发 γ (如前文提到的静息 EEG 的 U-sharp 模型)，MSI 任务下的诱发与引发 γ，还有神经皮层的 GABA 浓度，均可作为常模建构中的重要内容指标。

而在常模建构过程中，以下两个问题须予以重视：**一是必须重视年龄发育对于神经皮层 GABA 浓度和 γ 振荡的影响。**现有研究发现，GABA 浓度与 γ 振荡在不同年龄阶段有着不同表现(Gabard-Durnam et al., 2019; Wang & Kriegstein, 2009)；与此同时，ASD 儿童的感觉整合能力虽然滞后于正常儿童，但它仍与后者相似，也会随年龄的增长而逐渐发展(Beker et al., 2018)。因此，基于 GABA 浓度与 γ 振荡信号分析审视 ASD 儿童的感觉整合能力，须从动态发展视角予以考量。**二是在充分挖掘异常行为与脑电的关联的基础上，尝试建构理解 γ 振荡的统一理论。**除已知的感觉整合异常外，ASD 异化的 γ 振荡还被发现与反映其社交(如 Social Responsiveness Scale 和 Autism Spectrum Quotient, SRS & AQ)和语言(Clinical Evaluation of Language Fundamentals-Fourth Edition, CELF-4)功能的量表得分存在高度相关；而且患儿 γ 与 α 频段的 PAC 也被发现与 ASD 一般性的行为诊断量表(如 Autism Diagnostic Observation Schedule, ADOS)存在相关关系(Rojas & Wilson, 2014)。与之对应的是，当前研究对 ASD 异常 γ 振荡的解释实际也存在 GABA 兴奋/抑制平衡机制失常、时间绑定异常以及局部与全局

功能连接异常等不同的背景理论，并且不同理论所关注的视角和层级也各有差异。对此，GABA 与 γ 振荡的异常除了会造成感知障碍之外，是否还会引发诸如社交、语言等高级认知活动的异常，由于目前理论尚未统一，所以还存在较大模糊空间。若要回答此问题，未来研究(包括元分析工作)就必须充分考虑并挖掘 ASD 各类异常心理行为与 γ 振荡的内在关联，整合既有理论，以形成理解 γ 振荡的统一理论。

5.2.2 结合无创可逆性干预技术，形成有效系统化的临床干预治疗方案

由于更接近于 ASD 的神经生物学基础，目前已有研究基于定量的 γ 振荡能量，利用低频重复经颅磁刺激(repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)等无创的可逆干预技术开展了 ASD 患儿感觉整合的干预治疗尝试，并取得了积极效果(Baruth et al., 2010; Sokhadze et al., 2009)。此类研究的基本假设在于，以定量化 γ 神经振荡为生物反馈指标，利用约 0.5 或 1 Hz 的低频 rTMS 对 ASD 患儿大脑神经皮层的微功能柱施加电磁影响，通过改善中间神经元的抑制功能，可以补偿其因 GABA 机能失调而导致的神经皮层兴奋/抑制失衡问题。目前上述方法已被证明能够有效改善患者对目标感知的 γ 振荡，并能显著改善其对视觉格式塔图形的感觉整合(Baruth et al., 2010; Casanova et al., 2014; Sokhadze et al., 2009)。所以，可逆性脑干预技术的运用已被视为改善 ASD 多感觉整合失调问题的重要研究方向。但是，目前利用 rTMS 等无创可逆性干预技术所进行的临床探索仍相对较少，未能形成稳定而系统化的干预治疗方案；加之当前还缺乏跨年龄层的 EEG 定量常模，因此相关研究总体仍处于早期探索阶段。对此，未来研究可结合无创可逆性干预技术做进一步深入，以形成有效而成熟的临床干预治疗方案。

参考文献

陈彩琦，刘志华，金志成. (2003). 特征捆绑机制的理论模型. *心理科学进展, 11*(6), 616–622.

陈楚侨，杨斌让，王亚. (2008). 内表型方法在精神疾病研究中的应用. *心理科学进展, 16*(3), 378–391.

李涛涛，胡金生，王琦，李骋诗，李松泽，何建青, ... 刘淑清. (2018). 孤独症谱系障碍者的视听时间整合. *心理科学进展, 26*(6), 85–94.

钱浩悦, 黄逸慧, 高湘萍. (2018). Gamma 神经振荡和信息整合加工. *心理科学进展*, *26*(3), 433–441.

王静, 李小俚, 邢国刚, 万有. (2011). Gamma 神经振荡产生机制及其功能研究进展. *生物化学与生物物理进展*, *38*(8), 688–693.

武侠, 钟楚鹏, 丁玉珑, 曲折. (2018). 利用时频分析研究非相位锁定脑电活动. *心理科学进展*, *26*(8), 1349–1364.

袁祥勇, 黄希庭. (2011). 多感觉整合的时间再校准. *心理科学进展*, *19*(5), 692–700.

Arnal, L. H., & Giraud, A. L. (2012). Cortical oscillations and sensory predictions. *Trends in Cognitive Sciences*, *16*(7), 390–398.

Balz, J., Keil, J., Romero, Y. R., Mekle, R., Schubert, F., Aydin, S., ... Senkowski, D. (2016). GABA concentration in superior temporal sulcus predicts gamma power and perception in the sound-induced flash illusion. *NeuroImage*, *125*, 724–730.

Baruth, J. M., Casanova, M. F., El-Baz, A., Horrell, T., Mathai, G., Sears, L., & Sokhadze, E. (2010). Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation modulates evoked-gamma frequency oscillations in autism spectrum disorder. *Journal of Neurotherapy, 14*(3), 179–194.

Baum, S. H., Stevenson, R. A., & Wallace, M. T. (2015). Behavioral, perceptual, and neural alterations in sensory and multisensory function in autism spectrum disorder. *Progress in Neurobiology, 134*, 140–160.

Bebko, J. M., Schroeder, J. H., & Weiss, J. A. (2014). The McGurk effect in children with autism and Asperger ayndrome. *Autism Research, 7*(1), 50–59.

Beker, S., Foxe, J. J., & Molholm, S. (2018). Ripe for solution: Delayed development of multisensory processing in autism and its remediation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 84*, 182–192.

Brandwein, A. B., Foxe, J. J., Butler, J. S., Frey, H.-P., Bates, J. C., Shulman, L. H., & Molholm, S. (2015). Neurophysiological indices of atypical auditory processing and multisensory integration are associated with symptom severity in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 45*(1), 230–244.

Brock, J. O. N., Brown, C. C., Boucher, J., & Rippon, G. (2002). The temporal binding deficit hypothesis of autism. *Development and Psychopathology, 14*(2), 209–224.

Brown, C., Gruber, T., Boucher, J., Rippon, G., & Brock, J. (2005). Gamma abnormalities during perception of illusory figures in autism. *Cortex, 41*(3), 364–376.

Casanova, M. F., Buxhoeveden, D. P., & Brown, C. (2002). Clinical and macroscopic correlates of minicolumnar pathology in autism. *Journal of Child Neurology, 17*(9), 692–695.

Casanova, M. F., Hensley, M. K., Sokhadze, E. M., El-Baz, A. S., Wang, Y., ... & Sears, L. (2014). Effects of weekly low-frequency rTMS on autonomic measures in children with autism spectrum disorder. *Frontiers in Human Neuroscience, 8*, 851.

Cellot, G., & Cherubini, E. (2014). GABAergic signaling as therapeutic target for autism spectrum disorders. *Frontiers in Pediatrics, 2,* 70.

Chan, J. S., Langer, A., & Kaiser, J. (2016). Temporal integration of multisensory stimuli in autism spectrum disorder: a predictive coding perspective. *Journal of Neural Transmission, 123*(8), 917–923.

Courchesne, E., & Pierce, K. (2005). Why the frontal cortex in autism might be talking only to itself: local over-connectivity but long-distance disconnection. *Current Opinion in Neurobiology, 15*(2), 225–230.

Di Martino, A., Ross, K., Uddin, L. Q., Sklar, A. B., Castellanos, F. X., & Milham, M. P. (2009). Functional brain correlates of social and nonsocial processes in autism spectrum disorders: An activation likelihood estimation meta-analysis. *Biological Psychiatry, 65*(1), 63–74.

Engel, A. K., & Singer, W. (2001). Temporal binding and the neural correlates of sensory awareness. *Trends in Cognitive Sciences, 5*(1), 16–25.

Ernst, M. O., & Bülthoff, H. H. (2004). Merging the senses into a robust percept. *Trends in Cognitive Sciences*, *8*(4), 162–169.

Foss-Feig, J. H., Kwakye, L. D., Cascio, C. J., Burnette, C. P., Kadivar, H., Stone, W. L., & Wallace, M. T. (2010). An extended multisensory temporal binding window in autism spectrum disorders. *Experimental Brain Research*, *203*(2), 381–389.

Gabard-Durnam, L. J., Wilkinson, C., Kapur, K., Tager-Flusberg, H., Levin, A. R., & Nelson, C. A. (2019). Longitudinal EEG power in the first postnatal year differentiates autism outcomes. *Nature Communications*, *10*(1), 4188.

Gogolla, N., Takesian, A. E., Feng, G., Fagiolini, M., & Hensch, T. K. (2014). Sensory integration in mouse insular cortex reflects GABA circuit maturation. *Neuron, 83*(4), 894–905.

Gondan, M., Lange, K., Rösler, F., & Röder, B. (2004). The redundant target effect is affected by modality switch costs. *Psychonomic Bulletin & Review, 11*(2), 307-313.

Hagiwara, K., Okamoto, T., Shigeto, H., Ogata, K., Somehara, Y., Matsushita, T., ... Tobimatsu, S. (2010). Oscillatory gamma synchronization binds the primary and secondary somatosensory areas in humans. *NeuroImage*, *51*(1), 412–420.

Hoy, J., Hatton, C., & Hare, D. (2004). Weak central coherence: A cross-domain phenomenon specific to autism? *Autism: the international journal of research and practice, 8*, 267–281.

Jochaut, D., Lehongre, K., Saitovitch, A., Devauchelle, A. D., Olasagasti, I., Chabane, N., ... Giraud, A. L. (2015). Atypical coordination of cortical oscillations in response to speech in autism. *Frontiers in Human Neuroscience*, *9*, 171.

Kaiser, J., Hertrich, I., Ackermann, H., Mathiak, K., & Lutzenberger, W. (2004). Hearing lips: Gamma-band activity during audiovisual speech perception. *Cerebral Cortex*, *15*(5), 646–653.

Kanayama, N., Sato, A., & Ohira, H. (2007). Crossmodal effect with rubber hand illusion and gamma-band activity. *Psychophysiology, 44*(3), 392–402.

Kessler, K., Seymour, R. A., & Rippon, G. (2016). Brain oscillations and connectivity in autism spectrum disorders (ASD): New approaches to methodology, measurement and modelling. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *71*, 601–620.

Khan, S., Gramfort, A., Shetty, N. R., Kitzbichler, M. G., Ganesan, S., Moran, J. M., ... Kenet, T. (2013). Local and long-range functional connectivity is reduced in concert in autism spectrum disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *110*(8), 3107–3112.

Lawson, R. P., Rees, G., & Friston, K. J. (2014). An aberrant precision account of autism. *Frontiers in Human Neuroscience*, *8*, 302.

Liu, Z., de Zwart, J. A., Yao, B., van Gelderen, P., Kuo, L. W., & Duyn, J. H. (2012). Finding thalamic BOLD correlates to posterior alpha EEG. *NeuroImage*, *63*(3), 1060–1069.

Malekmohammadi, M., Elias, W. J., & Pouratian, N. (2014). Human thalamus regulates cortical activity via spatially specific and structurally constrained phase-amplitude coupling. *Cerebral Cortex, 25(6)*, 1618–1628.

Mckavanagh, R., Buckley, E., & Chance, S. A. (2015). Wider minicolumns in autism: A neural basis for altered processing? *Brain*, *138*(7), 2034–2045.

Noel, J. P., De Niear, M. A., Stevenson, R., Alais, D., & Wallace, M. T. (2017). Atypical rapid audio-visual temporal recalibration in autism spectrum disorders: Audiovisual temporal recalibration in ASD. *Autism Research*, *10*, 121–129.

Pellicano, E., & Burr, D. (2012). When the world becomes “too real”: A Bayesian explanation of autistic perception. *Trends in Cognitive Sciences*, *16*(10), 504–510.

Rojas, D. C., Maharajh, K., Teale, P., & Rogers, S. J. (2008). Reduced neural synchronization of gamma-band MEG oscillations in first-degree relatives of children with autism. *BMC Psychiatry*, *8*(1), 66.

Rojas, D. C., Teale, P., Maharajh, K., Kronberg, E., Youngpeter, K., Wilson, L. B., ... Hepburn, S. (2011). Transient and steady-state auditory gamma-band responses in first-degree relatives of people with autism spectrum disorder. *Molecular Autism*, *2*, 11.

Rojas, D. C., & Wilson, L. B. (2014). γ-band abnormalities as markers of autism spectrum disorders. *Biomarkers in Medicine*, *8*(3), 353-368.

Schuetze, M., Park, M. T. M., Cho, I. Y. K., Macmaster, F. P., Chakravarty, M. M., & Bray, S. (2016). Morphological alterations in the thalamus, striatum, and pallidum in autism spectrum disorder. *Neuropsychopharmacology*, *41*(11), 2627–2637.

Senkowski, D., Schneider, T. R., Foxe, J. J., & Engel, A. K. (2008). Crossmodal binding through neural coherence: Implications for multisensory processing. *Trends in Neurosciences*, *31*(8), 401–409.

Senkowski, D., Talsma, D., Grigutsch, M., Herrmann, C. S., & Woldorff, M. G. (2007). Good times for multisensory integration: Effects of the precision of temporal synchrony as revealed by gamma-band oscillations. *Neuropsychologia*, *45*(3), 561–571.

Senkowski, D., Schneider, T. R., Tandler, F., & Engel, A. K. (2009). Gamma-band activity reflects multisensory matching in working memory. *Experimental Brain Research*, *198*(2), 363–372.

Simon, D. M., & Wallace, M. T. (2016). Dysfunction of sensory oscillations in autism spectrum disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *68*, 848–861.

Sokhadze, E. M., Elbaz, A., Baruth, J. M., Mathai, G., Sears, L., & Casanova, M. F. (2009). Effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on gamma frequency oscillations and event-related potentials during processing of illusory figures in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *39*(4), 619–634.

Steriade, M., Contreras, D., Amzica, F., & Timofeev, I. (1996). Synchronization of fast (30-40 Hz) spontaneous oscillations in intrathalamic and thalamocortical networks. *Journal of Neuroscience*, *16*(8), 2788-2808.

Stevenson, R. A., Siemann, J. K., Woynaroski, T. G., Schneider, B. C., Eberly, H. E., Camarata, S. M., & Wallace, M. T. (2014). Evidence for diminished multisensory integration in autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *44*(12), 3161–3167.

Tallon-Baudry, C., & Bertrand, O. (1999). Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends in Cognitive Sciences*, *3*(4), 151–162.

Tamura, R., Kitamura, H., Endo, T., Hasegawa, N., & Someya, T. (2010). Reduced thalamic volume observed across different subgroups of autism spectrum disorders. *Psychiatry Research*, *184*, 186–188.

Van de Cruys, S., Evers, K., Ruth, V. D. H., Van Eylen, L., Boets, B., de-Wit, L., Wagemans, J. (2014). Precise minds in uncertain worlds: Predictive coding in autism. *Psychological Review, 121*(4), 649–675.

Uddin, L. Q., & Menon, V. (2009). The anterior insula in autism: Under-connected and under-examined. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 33*(8), 1198–1203.

Wang, D. D. and Kriegstein, A. R. (2009), Defining the role of GABA in cortical development. *The Journal of Physiology, 587*, 1873–1879.

Wang, J., Barstein, J., Ethridge, L. E., Mosconi, M. W., Takarae, Y., & Sweeney, J. A. (2013). Resting state EEG abnormalities in autism spectrum disorders. *Journal of Neurodevelopmental Disorders, 5*(1), 1–14.

Weinstein, M., Ben-Sira, L., Levy, Y., Zachor, D. A., Itzhak, E. B., Artzi, M., ... Bashat, D. B. (2011). Abnormal white matter integrity in young children with autism. *Human Brain Mapping, 32*(4), 534–543.

Zhang, Y., Zhang, Y., Cai, P., Luo, H., & Fang, F. (2019). The causal role of α-oscillations in feature binding. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 116*(34), 17023–17028.

Zhou, H. Y., Cai, X. L., Weigl, M., Bang, P., Cheung, E. F. C., & Chan, R. C. K. (2018). Multisensory temporal binding window in autism spectrum disorders and schizophrenia spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 86*, 66–76.

Gamma oscillation: An important biomarker reflecting multisensory integration deficits in autism spectrum disorders

JIA Lei; XU Yu-fan; WANG Cheng; REN Jun; WANG Jun

(Department of Psychology, College of Teacher Education, Zhejiang Normal University, Jinhua 321004, China)

Abstract: Multi-sensory integration (MSI) refers to a comprehensive process of selecting, connecting, unifying, and interpreting different sensory information. It involves coordination among various brain regions to achieve temporal binding of multiple sensory information and global predictive encoding. On the other hand, gamma oscillation plays vital roles in MSI, due to its versatile functions in reflecting excitation/inhibition balance of interneuron, implementing temporal binding of multi-sensory information, and participating in global predictive encoding via a cross-frequency coupling mechanism. Multisensory integration deficits are typical symptoms of patients with autism spectrum disorders (ASD). Research shows that patients with ASD usually exhibit abnormal gamma oscillations caused by structural and functional abnormalities in GABA interneurons. In turn, these abnormal gamma oscillations disrupt temporal binding and predictive

encoding, and eventually lead to MSI deficits in ASD. As a result, future research could use gamma rhythm neural oscillation as a biofeedback indicator, in combination with non-invasive and reversible intervention technologies, to develop scientific and systematic clinical intervention treatments.

Keywords: Multi-sensory integration (MSI); γ-rhythm oscillation; Autism Spectrum Disorders (ASD)

作者贡献声明*：

贾磊，汪俊，徐玉帆：文献查阅与写作构思；

贾磊，徐玉帆：论文起草；

王成，任俊，汪俊：写作修改；

贾磊，汪俊：论文最终版本修订。